МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 002523-031218
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Бонадэ®

торговое наименование лекарственного препарата

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2 мг + 0,03 мг

лекарственная форма, дозировка

Хаупт Фарма Мюнстер ГмбХ, Германия
Зентива к.с., Чешская Республика

наименование производителя, страна

Изменение № 5

Дата внесения Изменения «____» 031218 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ Препарат БОНАДЭ® противопоказан при наличии какого-либо из состояний/заболеваний, перечисленных ниже. Если какое-либо из этих состояний развивается впервые на фоне его приема, препарат должен быть немедленно отменен. • Тромбозы (венозные и артериальные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда);	**Противопоказания** Как и для других КОК, применение комбинации диеногест+этинилэстрадиол противопоказано при наличии любого из заболеваний/состояний/факторов риска, перечисленных ниже. • Венозный тромбоз или тромбоэмболия (ВТЭ), в том числе, тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), в настоящее время или в анамнезе. • Артериальный тромбоз или тромбоэмболия (АТЭ), в том числе инфаркт миокарда, инсульт; или продромальные

Старая редакция	Новая редакция
• Состояния, предшествующие тромбозу (в том числе стенокардия) в настоящее время или в анамнезе; • Цереброваскулярная болезнь: инсульт, транзиторные ишемические атаки в настоящее время и в анамнезе; • Множественные или выраженные факторы риска венозного или артериального тромбоза, в том числе осложненные поражения клапанного аппарата сердца, фибрилляция предсердий, заболевания сосудов головного мозга или коронарных артерий сердца, тяжелая дислипопротеинемия, неконтролируемая артериальная гипертензия, серьезное хирургическое вмешательство, длительная иммобилизация, оперативные вмешательства на нижних конечностях и органах малого таза, нейрохирургические вмешательства, курение в возрасте старше 35 лет; • Врожденная или приобретенная предрасположенность к артериальным или венозным тромбозам (резистентность к активированному протеину С (включая фактор 5 Лейдена), дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия, наличие антител к фосфолипидам (антикардиолипин, волчаночный антикоагулянт));	состояния, в том числе транзиторная ишемическая атака, стенокардия. • Выявленная наследственная или приобретенная предрасположенность к ВТЭ или АТЭ, включая резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемию, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт). • Наличие выраженного фактора высокого риска или множественных факторов высокого риска развития ВТЭ или АТЭ (курение в возрасте старше 35 лет, ожирение с индексом массы тела (ИМТ) 30 кг/м^2 и более, любое оперативное вмешательство на нижних конечностях, в области таза или нейрохирургическая операция, осложненные пороки клапанов сердца, фибрилляция предсердий), или наличие такого серьезного фактора риска, как: – сахарный диабет с диабетической ангиопатией; – неконтролируемая артериальная гипертензия; – тяжелая дислипопротеинемия. • Объемные оперативные вмешательства с длительной иммобилизацией или обширная травма.

Старая редакция	Новая редакция
• Мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в настоящее время или в анамнезе; • Сахарный диабет с сосудистыми осложнениями; • Панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе; • Печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до нормализации показателей печеночных ферментов), в том числе синдромы Ротора и Дубина-Джонсона; • Опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; • Выявленные гормонозависимые злокачественные новообразования (в том числе половых органов или молочных желез) или подозрение на них; • Кровотечение из влагалища неясного генеза; • Беременность или подозрение на нее; • Период грудного вскармливания; • Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата БОНАДЭ®; • Непереносимость галактозы, лактазная недостаточность или глюкозо-галактозная мальадсорбция (препарат содержит лактозу); • Ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м^2);	• Мигрень с очаговой неврологической симптоматикой в настоящее время или в анамнезе. • Панкреатит, сопровождающийся выраженной гипертриглицеридемией (в т.ч. в анамнезе). • Тяжелые заболевания печени (до нормализации показателей функции печени), в т.ч. в анамнезе. • Опухоли печени (доброкачественные и злокачественные), в т.ч. в анамнезе. • Гормонозависимые злокачественные новообразования половых органов или молочной железы (в т.ч. подозрение на них). • Кровотечение из влагалища неясной этиологии. • Беременность (в т.ч. предполагаемая). • Послеродовый период. • Гиперчувствительность к диеногесту и/или этинилэстрадиолу, или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата. • Совместное применение с противовирусными препаратами прямого действия, содержащими омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир. • Непереносимость галактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Старая редакция	Новая редакция
• Обширная травма. Препарат БОНАДЭ® не предназначен для применения у мужчин.	При возникновении любого из заболеваний/состояний/факторов риска на фоне применения препарата, прием препарата следует немедленно прекратить.
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ Необходимо учитывать информацию по медицинскому применению сопутствующих препаратов с целью выявления потенциальных лекарственных взаимодействий. ***Влияние других лекарственных средств на препарат БОНАДЭ®*** Возможно взаимодействие с лекарственными средствами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, в результате чего может увеличиваться клиренс половых гормонов, что, в свою очередь, может приводить к «прорывным» маточным кровотечениям и/или снижению контрацептивного эффекта. Индукция ферментов может наблюдаться уже после нескольких дней лечения. Максимальная индукция ферментов печени обычно достигается в течение нескольких недель. После прекращения приема препарата индукция может сохраняться в течение приблизительно 4 недель. Женщинам, которые получают лечение такими препаратами коротким курсом в дополнение к препарату БОНАДЭ®,	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** ***Влияние других лекарственных средств на комбинацию диеногест+этинилэстрадиол*** Возможно взаимодействие с лекарственными средствами, индуцирующими микросомальные ферменты, в результате чего может увеличиваться клиренс половых гормонов, что, в свою очередь, может приводить к «прорывным» маточным кровотечениям и/или снижению контрацептивного эффекта. Индукция микросомальных ферментов печени может наблюдаться уже через несколько дней совместного применения. Максимальная индукция микросомальных ферментов печени обычно наблюдается в течение нескольких недель. После отмены препарата индукция микросомальных ферментов печени может сохраняться в течение 4 недель. ***Краткосрочная терапия*** Женщинам, которые получают лечение такими препаратами в дополнение к комбинации диеногест+этинилэстрадиол, рекомендуется использовать барьерный метод контрацепции или выбрать иной

Старая редакция	Новая редакция
рекомендуется использовать барьерный метод контрацепции или выбрать иной негормональный метод контрацепции. Барьерный метод контрацепции следует использовать в течение всего периода приема сопутствующих препаратов, а также в течение 28 дней после их отмены. Если применение препаратов-индукторов продолжается дольше, чем цикл приема таблеток в упаковке препарата БОНАДЭ®, следует начать прием таблеток из новой упаковки без перерыва в приеме таблеток. Для женщин, получающих длительное лечение препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, рекомендуется использовать другой надежный негормональный метод контрацепции. ***Вещества, увеличивающие клиренс препарата БОНАДЭ® (ослабляющие эффективность путем индукции ферментов печени)*** Барбитураты, бозентан, карбамазепин, фенитоин, примидон, модафинил, рифампицин и препараты для лечения ВИЧ-инфекции, такие как ритонавир, невирапин и эфавиренц, а также возможно фелбамат, гризеофульвин, барбексаклон, топирамат, окскарбазепин, и препараты, содержащие Зверобой продырявленный (Hypericum perforatum).	негормональный метод контрацепции. Барьерный метод контрацепции следует использовать в течение всего периода приема сопутствующих препаратов, а также в течение 28 дней после их отмены. Если применение препарата - индуктора микросомальных ферментов продолжается после приема последней таблетки препарата Бонадэ® из текущей упаковки, прием таблеток из новой упаковки следует начинать без обычного 7-дневного перерыва. ***Долгосрочная терапия*** Женщинам, длительно принимающим препараты - индукторы микросомальных ферментов печени, рекомендуется использовать другой надежный негормональный метод контрацепции. • *Вещества, увеличивающие клиренс* препарата (ослабляющие эффективность путем индукции ферментов): фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин и, возможно, также окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин, а также препараты, содержащие зверобой продырявленный. • *Вещества с различным влиянием на клиренс препарата* При совместном применении комбинации диеногест+этинилэстрадиол многие ингибиторы протеаз ВИЧ или вируса гепатита С и ненуклиозидные ингибиторы

Старая редакция	Новая редакция
Вещества, имеющие различное влияние на клиренс препарата БОНАДЭ® Лекарственные препараты, усиливающие моторику желудочно-кишечного тракта (например, метоклопрамид) могут снизить концентрацию этинилэстрадиола в плазме крови. Действующие вещества, подавляющие сульфатирование этинилэстрадиола в стенке кишечника (например, аскорбиновая кислота и парацетамол) могут повысить концентрацию этинилэстрадиола в плазме крови. Одновременное применение аторвастатина увеличивает на 20 % площадь под кривой «концентрация-время» этинилэстрадиола. Препараты, подавляющие активность микросомальных ферментов печени, такие как противогрибковые средства производные имидазола (например, флуконазол), индинавир или тролеандомицин могут повышать концентрацию этинилэстрадиола в плазме крови. При совместном применении комбинации диеногеста и этинилэстрадиола многие ингибиторы протеаз ВИЧ или вируса гепатита С и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы могут как увеличивать, так и уменьшать концентрацию эстрогена или прогестагена в плазме крови. В	обратной транскриптазы могут как увеличивать, так и уменьшать концентрацию эстрогена или прогестагена в плазме крови. В некоторых случаях такое влияние может быть клинически значимо. • *Вещества, снижающие клиренс КОК (ингибиторы ферментов)* Диеногест является субстратом изофермента системы цитохрома Р450 (CYP3A4). Сильные и средней мощности ингибиторы CYP3A4, такие как азольные антимикотики (например, интраконазол, вориконазол, флуконазол), верапамил, макролиды (например, кларитромицин, эритромицин), дилтиазем и грейпфрутовый сок могут повышать плазменные концентрации эстрогена или прогестагена, или их обоих. Было показано, что эторикоксиб в дозах 60 и 120 мг/сутки при совместном приеме с КОК, содержащими 0,035 мг этинилэстрадиола, повышает концентрации этинилэстрадиола в плазме крови в 1,4 и 1,6 раза, соответственно. ***Влияние комбинации диеногест+этинилэстрадиол на другие лекарственные препараты*** КОК могут влиять на метаболизм других препаратов, что приводит к повышению (например, циклоспорин) или снижению (например, ламотриджин) их концентрации в плазме крови и тканях.

Старая редакция	Новая редакция
некоторых случаях такое влияние может быть клинически значимо. При совместном применении препарата БОНАДЭ® с ингибитором протеазы или с ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы, следует использовать дополнительный барьерный метод контрацепции в течение всего времени применения этих препаратов и 7 дней после окончания терапии. ***Влияние препарата БОНАДЭ® на другие лекарственные препараты*** КОК могут влиять на метаболизм некоторых других препаратов, что приводит к повышению (например, циклоспорин) или снижению (например, ламотриджин) их концентрации в плазме крови и тканях. Комбинация диеногеста и этинилэстрадиола может оказывать влияние на метаболизм других лекарственных средств: – подавлять активность микросомальных ферментов печени и, таким образом, повышать концентрацию в плазме крови таких препаратов, как бензодиазепины (например, диазепам), циклоспорин, теофиллин и глюкокортикостероиды (например, преднизолон); – индуцировать глюкуронизацию в печени и, таким образом, снижать концентрацию в плазме крови таких	*In vitro* этинилэстрадиол является обратимым ингибитором CYP2C19, CYP1A1 и CYP1A2, а также необратимым ингибитором CYP3A4/5, CYP2C8 и CYP2J2. В клинических исследованиях назначение гормонального контрацептива, содержащего этинилэстрадиол, не приводило к какому-либо повышению или приводило лишь к слабому повышению концентраций субстратов CYP3A4 в плазме крови (например, мидазолама), в то время как плазменные концентрации субстратов CYP1A2 могут возрастать слабо (например, теофиллин) или умеренно (например, мелатонин и тизанидин). ***Фармакодинамическое взаимодействие*** Одновременное применение с препаратами, содержащими комбинации омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувира в сочетании с рибавирином или без, может повысить риск увеличения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ). В случае необходимости прохождения курса лечения данной комбинацией препаратов пациентки, применяющие комбинацию диеногест+этинилэстрадиол, должны быть переведены на альтернативные методы контрацепции (негормональные методы или контрацептивы, содержащие только гестагены) до начала курса лечения. Возобновить применение комбинации

Старая редакция	Новая редакция
препаратов, как клофибрат, парацетамол, морфин и лоразепам. На фоне приема препарата БОНАДЭ® может возникнуть необходимость коррекции дозы гипогликемических лекарственных средств, так как препарат может оказывать влияние на периферическую инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе. ***Влияние на лабораторные тесты*** Применение КОК может повлиять на результаты некоторых лабораторных тестов, включая биохимические параметры функции печени, щитовидной железы, надпочечников, почек, на концентрации транспортных белков в плазме крови, например, КСГ, фракции липопротеидов, параметры углеводного обмена и свертывающей системы крови. Обычно эти изменения остаются в пределах нормальных значений.	диеногест+этинилэстрадиол возможно не ранее, чем через 2 недели после окончания курса терапии данной комбинацией препаратов. ***Влияние на лабораторные тесты*** Применение КОК может повлиять на результаты некоторых лабораторных тестов, включая биохимические параметры функции печени, щитовидной железы, надпочечников, почек, на концентрации транспортных белков в плазме крови, например, КСГ, фракции липопротеидов, параметры углеводного обмена и свертывающей системы крови. Обычно эти изменения остаются в пределах нормальных значений.
ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ При наличии любого из перечисленных ниже состояний или факторов риска следует тщательно оценить потенциальный риск и ожидаемую пользу от применения препарата и обсудить ее с женщиной до того как она решит начать прием препарата. В случае усиления симптомов имеющегося заболевания, обострения болезни или появления первых признаков этих состояний или факторов риска при применении данного препарата, необходимо	**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ** При наличии каких-либо из состояний, заболеваний или факторов риска, указанных ниже, следует тщательно взвешивать потенциальный риск и ожидаемую пользу приема комбинации диеногест+этинилэстрадиол в каждом индивидуальном случае и обсудить его с женщиной до начала приема. В случае утяжеления, усиления или первого проявления любого из этих состояний, заболеваний или факторов риска, женщина

Старая редакция	Новая редакция
проконсультироваться с врачом, который может принять решение о необходимости отмены препарата. ***Тромбоз*** Тромбоз – образование сгустка крови (тромба), который может закупоривать кровеносный сосуд. При отрыве тромба развивается тромбоэмболия. Иногда тромбоз развивается в глубоких венах нижних конечностей (тромбоз глубоких вен), сосудах сердца (инфаркт миокарда), головного мозга (инсульт), и крайне редко - в сосудах других органов. Риск тромбоза глубоких вен у женщин, принимающих КОК, выше, чем у тех, которые их не принимают, но не так высок, как во время беременности. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о наличии взаимосвязи между применением КОК и повышенным риском возникновения тромбозов и тромбоэмболических заболеваний, таких как инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз глубоких вен и эмболии легочной артерии при приеме КОК. Данные осложнения встречаются редко. Риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) максимален в первый год приема таких препаратов, преимущественно в течение первых 3 месяцев. Повышенный риск присутствует после первоначального использования КОК или при возобновлении	должна проконсультироваться со своим врачом, который может принять решение о необходимости отмены препарата. ***Риск развития ВТЭ и АТЭ*** Результаты эпидемиологических исследований указывают на наличие взаимосвязи между применением КОК и повышенным частоты развития венозных и артериальных тромбозов и тромбоэмболий (таких как ТГВ и ТЭЛА, инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения). Данные заболевания отмечаются редко. Повышенный риск присутствует после первоначального применения КОК или возобновления применения после перерыва в 4 недели и более. КОК, содержащие в качестве прогестагенного компонента левоноргестрел, норгестимат или норэтистерон, имеют самый низкий риск развития ВТЭ. Пока неизвестно насколько риск развития ВТЭ выше при приеме препарата Бонадэ® в сравнении с этими препаратами. Выбор в пользу препарата Бонадэ® может быть сделан только после консультации с женщиной, позволяющей убедиться, что она полностью понимает риск ВТЭ, связанный с применением препарата; влияние препарата на существующие у нее факторы риска и то, что риск развития ВТЭ максимален в первый год применения таких препаратов.

Старая редакция	Новая редакция
использования одного и того же или разных КОК (после перерыва между приемами препарата в 4 недели и более). Общий риск ВТЭ у пациенток, принимающих низкодозированные КОК (< 50 мкг этинилэстрадиола) в два-три раза выше, чем у небеременных пациенток, которые не принимают КОК, тем не менее, этот риск остается более низким по сравнению с риском ВТЭ при беременности и родах. В очень редких случаях венозная или артериальная тромбоэмболия может привести к летальному исходу. ВТЭ, проявляющаяся в виде тромбоза глубоких вен и/или эмболии легочной артерии, может возникнуть при использовании любого КОК. Крайне редко при использовании КОК возникает тромбоз в других кровеносных сосудах, например, венах и артериях печени, брыжейки, почек, мозга или сетчатки. Симптомы тромбоза глубоких вен (ТГВ) включают следующее: односторонний отек нижней конечности или вдоль вены на нижней конечности, боль или дискомфорт в нижней конечности только в вертикальном положении или при ходьбе, локальное повышение температуры в пораженной нижней конечности, покраснение или изменение окраски кожных покровов на	ВТЭ может оказаться жизнеугрожающей или привести к летальному исходу (в 1-2% случаев). Крайне редко при применении КОК возникает тромбоз других кровеносных сосудов, например, печеночных, брыжеечных, почечных, мозговых вен и артерий или сосудов сетчатки глаза. *Симптомы тромбоза глубоких вен*: односторонний отек или отек вдоль вены, боль или дискомфорт в нижней конечности только в вертикальном положении или при ходьбе, локальное повышение температуры, покраснение или изменение окраски кожных покровов нижней конечности. *Симптомы тромбоэмболии легочной артерии*: затрудненное или учащенное дыхание; внезапный кашель, в том числе с кровохарканием; острая боль в грудной клетке, которая может усиливаться при глубоком вдохе; чувство тревоги; сильное головокружение; учащенное или нерегулярное сердцебиение. Некоторые из этих симптомов (например, одышка, кашель) являются неспецифическими и могут быть истолкованы неверно как признаки других более часто встречающихся и менее тяжелых состояний/заболеваний (например, инфекции дыхательных путей). Артериальная тромбоэмболия может привести к инсульту, окклюзии сосудов или

Старая редакция	Новая редакция
нижней конечности. Симптомы тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) заключаются в следующем: затрудненное или учащенное дыхание; внезапный кашель, в т.ч. с кровохарканием; острая боль в грудной клетке, которая может усиливаться при глубоком вдохе; чувство тревоги; сильное головокружение; учащенное или нерегулярное сердцебиение. Некоторые из этих симптомов (например, одышка, кашель) являются неспецифическими и могут быть истолкованы неверно - как признаки других более часто встречающихся и менее тяжелых состояний/заболеваний (например, инфекция дыхательных путей). **В случае возникновения выше перечисленных симптомов у женщин, принимающих КОК, необходимо немедленно проконсультироваться с врачом.** Риск ВТЭ повышается: – с возрастом; – при курении (при интенсивном курении и с увеличением возраста риск дополнительно повышается, особенно у женщин старше 35 лет. Женщинам старше 35 лет следует настоятельно рекомендовать отказаться от курения, если они хотят принимать препарат БОНАДЭ®);	инфаркту миокарда. К *симптомам инсульта* относят: внезапная слабость или потеря чувствительности лица, конечностей, особенно с одной стороны тела, внезапная спутанность сознания, проблемы с речью и пониманием; внезапная одно- или двухсторонняя потеря зрения; внезапное нарушение походки, головокружение, потеря равновесия или координации движений; внезапная, тяжелая или продолжительная головная боль без видимой причины; потеря сознания или обморок с судорожным приступом или без него. *Другие признаки окклюзии сосудов:* внезапная боль, отечность и незначительная синюшность конечностей, «острый» живот. *Симптомы инфаркта миокарда:* боль, дискомфорт, давление, тяжесть, чувство сжатия или распирания в груди или за грудиной, с иррадиацией в спину, челюсть, левую верхнюю конечность, область эпигастрия; холодный пот, тошнота, рвота или головокружение, сильная слабость, тревога или одышка; учащенное или нерегулярное сердцебиение. Артериальная тромбоэмболия может оказаться жизнеугрожающей или привести к летальному исходу. У женщин с сочетанием нескольких факторов риска или высокой выраженностью одного из них следует рассматривать

Старая редакция	Новая редакция
– при отягощенном семейном анамнезе (т.е. при наличии в анамнезе случаев венозной тромбоэмболии в относительно молодом возрасте у родителей или близких родственников). В случае подозрения на наследственную предрасположенность, прежде чем принять решение о любой гормональной контрацепции женщине следует проконсультироваться со специалистом; – при длительной иммобилизации, серьезной хирургической операции, любой операции на нижних конечностях или обширной травме. В этих ситуациях необходимо прекратить применение (в случае плановой операции не менее, чем за 4 недели), и не возобновлять его до истечения двух недель после полного восстановления двигательной активности. Если применение препарата БОНАДЭ® не было прекращено заранее, следует рассмотреть вопрос об антитромботической терапии; – авиаперелет длительностью более 4 часов; – при ожирении (индекс массы тела	возможность их взаимоусиления. В подобных случаях степень повышения риска тромбообразования может оказаться более высокой, чем при простом суммировании факторов. В этом случае прием препарата противопоказан. Риск развития тромбоза (венозного и/или артериального) и тромбоэмболии или цереброваскулярных нарушений повышается: – с возрастом; – у курящих (с увеличением количества сигарет или повышением возраста риск нарастает, особенно у женщин старше 35 лет); при наличии: – ожирения (индекс массы тела 30 кг/м^2 и более); – семейного анамнеза (например, венозной или артериальной тромбоэмболии когда-либо у близких родственников или родителей в возрасте менее 50 лет). В случае наследственной или приобретенной предрасположенности женщина должна быть осмотрена соответствующим специалистом для решения вопроса о возможности приема препарата; – длительной иммобилизации, обширного хирургического

Старая редакция	Новая редакция
более 30 кг/м^2). Риск артериальных тромбоэмболических осложнений или нарушения мозгового кровообращения повышается: – с возрастом; – при курении (при интенсивном курении и с увеличением возраста риск дополнительно повышается, особенно у женщин старше 35 лет. Женщинам старше 35 лет следует настоятельно рекомендовать отказаться от курения, если они хотят принимать препарат БОНАДЭ®); – при дислипопротеинемии; – при артериальной гипертензии; – при мигрени; – при заболеваниях клапанов сердца; – при мерцательной аритмии; – при отягощенном семейном анамнезе (т.е. при наличии в анамнезе случаев артериального тромбоза в относительно молодом возрасте у родителей или близких родственников). В случае подозрения на наследственную предрасположенность, прежде чем принять решение о любой гормональной контрацепции женщине следует проконсультироваться со	вмешательства, любой операции на нижних конечностях или обширной травмы. В этих случаях прием препарата необходимо прекратить (в случае планируемой операции, по крайней мере, за четыре недели до нее) и не возобновлять прием в течение двух недель после окончания иммобилизации. Временная иммобилизация (например, авиаперелет длительностью более 4 часов), может также являться фактором риска развития венозной тромбоэмболии, особенно при наличии других факторов риска; – дислипопротеинемии; – артериальной гипертензии; – мигрени; – заболеваний клапанов сердца; – фибрилляции предсердий. Вопрос о возможной роли варикозного расширения вен и поверхностного тромбофлебита в развитии ВТЭ остается спорным. Следует учитывать повышенный риск развития тромбоэмболий в послеродовом периоде. Нарушения периферического кровообращения также могут отмечаться при сахарном диабете, системной красной волчанке, гемолитико-уремическом

Старая редакция	Новая редакция
специалистом. Нарушения периферического кровообращения также могут отмечаться при сахарном диабете, системной красной волчанке, гемолитико-уремическом синдроме, хронических воспалительных заболеваниях кишечника (а именно, болезнь Крона или язвенный колит) и серповидно-клеточной анемии. Необходимо учитывать повышенный риск тромбоэмболии в послеродовом периоде. Увеличение частоты или тяжести приступов мигрени во время применения препарата БОНАДЭ® (что может быть предвестником нарушения мозгового кровообращения) является причиной для немедленной отмены препарата. В отношении потенциальной роли варикозного расширения вен и поверхностного тромбофлебита в развитии ВТЭ единого мнения нет. ***Опухоли*** Наиважнейшим фактором риска возникновения рака шейки матки является персистирующая папилломавирусная инфекция. Некоторые эпидемиологические исследования показывают, что длительное применение КОК может внести свой вклад в повышение данного риска. Однако до сих пор продолжается дискуссия о том, насколько этот результат зависит от других факторов,	синдроме, хронических воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) и серповидно-клеточной анемии. Увеличение частоты или тяжести мигрени во время приема препарата (что может предшествовать цереброваскулярным нарушениям) является основанием для немедленной отмены приема КОК. К биохимическим показателям, указывающим на наследственную или приобретенную предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу относится следующее: резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемия, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт). При оценке соотношения риска и пользы, следует учитывать, что адекватное лечение соответствующего состояния может уменьшить связанный с ним риск тромбоза. Также следует учитывать, что риск тромбозов и тромбоэмболий при беременности выше, чем при приеме низкодозированных КОК (<0,05 мг этинилэстрадиола). ***Опухоли*** Наиболее существенным фактором риска

Старая редакция	Новая редакция
таких как скрининговые исследования шейки матки и более свободное сексуальное поведение и отказ от барьерных методов контрацепции. Мета-анализ результатов 54 эпидемиологических исследований говорит о несколько повышенном относительном риске выявления рака молочной железы у женщин, применяющих КОК (относительный риск 1,24). Повышенный риск постепенно снижается в течение 10 лет после прекращения приема КОК. Учитывая тот факт, что рак молочной железы редко встречается у женщин моложе 40 лет, увеличение количества диагностируемого рака молочной железы у женщин, принимающих или ранее принимавших КОК, мало по сравнению с общим риском рака молочной железы. Данные исследования не подтверждают наличие причинно-следственной связи. Причиной наблюдаемого повышения числа случаев выявления рака молочной железы у женщин, принимающих КОК, может быть более ранняя диагностика, биологическое действие препаратов или сочетание этих факторов. Рак молочной железы, диагностируемый у женщин, принимающих или ранее принимавших КОК, обычно представляет собой менее клинически запущенный рак, чем у пациенток, которые никогда их не	развития рака шейки матки (РШМ) является персистирующая папилломавирусная инфекция (ВПЧ). Имеются сообщения о некотором повышении риска развития РШМ при длительном применении КОК. Однако связь с приемом КОК не доказана. Сохраняются противоречия относительно того, в какой степени эти данные связаны со скринингом на предмет патологии шейки матки или с особенностями полового поведения женщины (более редкое применение барьерных методов контрацепции, количество сексуальных партнеров). Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований показал, что имеется несколько повышенный относительный риск развития рака молочной железы (РМЖ), диагностированного у женщин, применяющих КОК в настоящее время (относительный риск 1,24). Повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после прекращения приема КОК. В связи с тем, что РМЖ отмечается редко у женщин до 40 лет, увеличение числа диагнозов РМЖ у женщин, принимающих КОК в настоящее время или принимавших их недавно, является незначительным по отношению к общему риску этого заболевания. Его связь с приемом КОК не доказана. Наблюдаемое повышение риска развития РМЖ может быть

Старая редакция	Новая редакция
применяли. Были диагностированы отдельные случаи доброкачественных опухолей печени и, значительно реже, злокачественных опухолей печени у женщин, принимающих КОК. В редких случаях такие опухоли становились причиной угрожающего жизни внутрибрюшного кровотечения. В случае возникновения сильной боли в верхней части брюшной полости, увеличения печени или признаков внутрибрюшного кровотечения у женщин, принимающих КОК, необходимо немедленно проконсультироваться с врачом. ***Другие состояния*** У женщин, страдающих гипертриглицеридемией или имеющих это заболевание в семейном анамнезе, может быть повышен риск возникновения панкреатита при приеме КОК. Несмотря на то, что у многих женщин, принимающих КОК, отмечалось небольшое повышение артериального давления, клинически значимое повышение встречается редко. Однако, если развивается клинически значимое повышение артериального давления (выше 140/90 мм рт.ст.) во время приема КОК, прием препарата БОНАДЭ® должен быть прекращен и начато лечение артериальной гипертензии. Прием препарата может быть продолжен, если с помощью гипотензивной	обусловлено не только более ранней диагностикой РМЖ, но и биологическим действием половых гормонов или сочетанием этих двух факторов. У женщин, когда-либо применявших КОК, выявляются более ранние стадии РМЖ, чем у женщин, никогда их не применявших. В редких случаях на фоне применения КОК наблюдалось развитие доброкачественных, а в крайне редких - злокачественных опухолей печени, которые в отдельных случаях приводили к угрожающему жизни внутрибрюшному кровотечению. В случае появления сильных болей в области живота, увеличения печени или признаков внутрибрюшного кровотечения, это следует учитывать при проведении дифференциального диагноза. ***Другие состояния*** У женщин с *гипертриглицеридемией* (или наличием этого состояния в семейном анамнезе) возможно повышение риска развития панкреатита во время приема КОК. Несмотря на то, что *небольшое повышение артериального давления* (АД) наблюдалось у многих женщин, принимающих КОК, клинически значимое повышение отмечалось редко. Тем не менее, если во время приема КОК развивается стойкое клинически значимое повышение АД, следует прекратить прием КОК и начать лечение

Старая редакция	Новая редакция
терапии будет достигнуты нормальные значения АД. Отмена приема КОК может быть неизбежна при острых и хронических нарушениях функции печени до тех пор, пока все показатели функции печени не придут в норму. Рецидивы холестатической желтухи, возникшей впервые во время беременности или во время предшествующего ей периода использования КОК, также требуют прекращения приема препарата. Применение КОК (к которым относится препарат БОНАДЭ®) может вызвать появление или ухудшение состояний, для которых связь с применением этих препаратов не является неоспоримой: желтуха и/или зуд, связанные с холестазом, образование камней в желчном пузыре, порфирия, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хорея Сиденгама, герпес во время предшествующей беременности, потеря слуха, связанная с отосклерозом. Несмотря на то, что КОК могут оказывать влияние на периферическую инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, женщинам с сахарным диабетом, принимающим низкодозированные КОК, как правило, не требуется проведения коррекции дозы или режима дозирования гипогликемических препаратов. Тем не	артериальной гипертензии. Прием препарата может быть продолжен, если с помощью гипотензивной терапии достигнуты нормальные значения АД. Следующие состояния, как сообщалось, развиваются или ухудшаются как во время беременнности, так и при приеме КОК, но их связь с приемом КОК не доказана: желтуха и/или зуд, связанный с холестазом; формирование камней в желчном пузыре; порфирия; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; хорея Сиденгама; гестационный герпес; потеря слуха, связанная с отосклерозом. Также описаны случаи ухудшения течения эндогенной депрессии, эпилепсии, болезни Крона и язвенного колита на фоне применения КОК. У женщин с наследственными формами *ангионевротического отека* экзогенные эстрогены могут вызывать или ухудшать симптомы ангионевротического отека. *Острые или хронические нарушения функции печени* могут потребовать отмены КОК до тех пор, пока все показатели функции печени не вернутся в норму. Рецидив холестатической желтухи, развившейся впервые во время предшествующей беременности или предыдущего приема половых гормонов, требует прекращения приема КОК.

Старая редакция	Новая редакция
менее, такие женщины должны находиться под тщательным наблюдением. Болезнь Крона и язвенный колит могут быть связаны с приемом КОК. Иногда может появляться хлоазма (гиперпигментация кожи лица), особенно если она наблюдалась при беременности. Женщины с предрасположенностью к хлоазме во время использования КОК должны остерегаться прямых солнечных лучей и воздействия других ультрафиолетовых излучений. Исчезновение симптомов угревой сыпи (акне) обычно отмечается через 3-4 месяца терапии. Женщины должны быть предупреждены о том, что препарат БОНАДЭ® не предохраняет их от ВИЧ инфекций и других заболеваний, передающихся половым путем. ***Снижение эффективности*** Эффективность КОК может понизиться, например, в случае пропуска приема таблеток, в случае расстройств со стороны желудочно-кишечного тракта (рвота, диарея) или одновременного использования других лекарственных препаратов. ***Нерегулярность цикла*** Во время приема любых КОК могут появляться нерегулярные кровотечения	Хотя КОК могут оказывать влияние на *инсулинорезистентность* и *толерантность к глюкозе*, необходимости в коррекции дозы гипогликемических препаратов у пациенток с сахарным диабетом, применяющих низкодозированные КОК (<0,05 мг этинилэстрадиола), как правило, не возникает. Тем не менее, женщины с сахарным диабетом должны тщательно наблюдаться во время приема КОК. Иногда может развиваться *хлоазма*, особенно у женщин с наличием в анамнезе хлоазмы беременных. Женщины со склонностью к хлоазме во время приема препарата должны избегать длительного пребывания на солнце и воздействия ультрафиолетового излучения. *Лабораторные тесты* Прием комбинации диеногест+этинилэстрадиол может влиять на результаты некоторых лабораторных тестов, включая показатели функции печени, почек, щитовидной железы, надпочечников, концентрацию транспортных белков в плазме, показатели углеводного обмена, параметры свертывания крови и фибринолиза. Изменения обычно не выходят за границы нормальных значений. *Снижение эффективности* Эффективность препарата может быть снижена в следующих случаях: при пропуске таблеток, желудочно-кишечных

Старая редакция	Новая редакция
(«мажущие» выделения или «прорывное» кровотечение), особенно в первые месяцы приема таблеток. Кровотечения обычно прекращаются по мере адаптации организма к препарату БОНАДЭ® (обычно после трех циклов приема таблеток). Если кровотечения продолжаются, и степень их тяжести возрастает, следует проконсультироваться со специалистом. ***Отсутствие очередного кровотечения «отмены»*** У некоторых женщин кровотечение «отмены» не возникает во время перерыва в приеме таблеток. Если препарат принимался в соответствии с инструкцией, возникновение беременности маловероятно. Однако если таблетки принимались нерегулярно, или кровотечение «отмены» не возникло два раза подряд, то до продолжения применения препарата необходимо исключить беременность. ***Лабораторные исследования*** Использование КОК может оказать влияние на результаты лабораторных исследований, включая биохимические показатели эффективности работы печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, на концентрацию белков плазмы крови, например, кортикостероид-связывающего глобулина, а также на липидный/липопротеиновый состав крови,	расстройствах или в результате лекарственного взаимодействия. *Частота и выраженность менструальноподобных кровотечений* На фоне приема препарата могут отмечаться нерегулярные кровотечения («мажущие» кровянистые выделения и/или «прорывные» маточные кровотечения), особенно в течение первых месяцев применения. Поэтому оценка любых нерегулярных кровотечений должна проводиться только после периода адаптации, составляющего приблизительно три цикла приема. *Отсутствие очередного менструального кровотечения* У некоторых женщин во время перерыва в приеме таблеток может не развиться кровотечение «отмены». Если препарат принимался согласно рекомендациям, то маловероятно, что женщина беременна. Тем не менее, если до этого препарат применялся нерегулярно или если отсутствуют подряд два кровотечения «отмены», прием КОК не может быть продолжен до исключения беременности. ***Повышение активности АЛТ*** В ходе проведения клинических исследований с участием пациентов, проходящих курс терапии вирусного гепатита С и принимающих комбинацию лекарственных препаратов, содержащих

Старая редакция	Новая редакция
показатели углеводного обмена и показатели свертывающей системы крови. Однако, обычно отклонения остаются в пределах диапазона нормальных лабораторных значений. ***Медицинский осмотр*** Перед первым назначением или возобновлением приема препарата БОНАДЭ®, необходимо собрать подробный анамнез и провести медицинский осмотр с учетом противопоказаний, особых указаний и мер предосторожности. Обследование необходимо регулярно повторять. Регулярное медицинское обследование также необходимо из-за наличия противопоказаний (например, транзиторные ишемические состояния и т.п.) или факторов риска (например, наличие венозного или артериального тромбоза в семейном анамнезе), которые могут возникнуть впервые только во время приема КОК. Периодичность и характер таких обследований должны базироваться на утвержденных практических методиках, адаптированных к конкретной пациентке, но в общем случае они должны включать в себя, прежде всего, необходимо исключить беременность, проверить показатели артериального давления, состояние молочных желез, органов брюшной полости и малого таза, включая цитологическое	омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир в сочетании с рибавирином или без, повышение активности АЛТ более чем в 5 раз выше верхней границы нормы было зарегистрировано значительно чаще у пациенток, применяющих этинилэстрадиол-содержащие КОК. ***Медицинский осмотр*** Перед началом или возобновлением приема препарата необходимо ознакомиться с анамнезом жизни, семейным анамнезом женщины, провести тщательное общемедицинское (включая измерение АД, частоты сердечных сокращений, определение ИМТ) и гинекологическое обследование, включая обследование молочных желез и цитологическое исследование шейки матки (тест по Папаниколау), исключить беременность. Объем дополнительных исследований и частота контрольных осмотров определяется индивидуально, но не реже 1 раза в 6 месяцев. ***Необходимо иметь в виду, что препарат не предохраняет от ВИЧ-инфекции (СПИД) и других заболеваний, передающихся половым путем!*** ***<u>Состояния, требующие консультации врача</u>*** • какие-либо изменения в здоровье, особенно возникновение состояний, перечисленных в разделах

Старая редакция	Новая редакция
исследование эпителия шейки матки, исключить нарушения со стороны системы свертывания крови. В случае длительного применения препарата обследование необходимо проходить, не реже 1 раза в 6 месяцев. **Проконсультируйтесь с врачом как можно скорее:** • При каких-либо изменениях здоровья, особенно любых состояниях, перечисленных в этой инструкции по применению (см. раздел «Противопоказания» и «С осторожностью»); • При локальном уплотнении в молочной железе; • Если Вы собираетесь применять другие лекарственные препараты (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); • Если ожидается длительная иммобилизация (например, на ногу наложен гипс), планируется госпитализация или операция (проконсультируйтесь с врачом за 4-6 недель до нее); • При возникновении необычно сильного маточного кровотечения; • Если Вы забыли принять таблетку в первую неделю приема упаковки (блистера) и имел место половой контакт за неделю до этого;	«Противопоказания» и «С осторожностью»; • локальное уплотнение в молочной железе; • одновременный прием других лекарственных средств; • если ожидается длительная неподвижность (например, на нижнюю конечность наложен гипс), планируется госпитализация или операция (по крайней мере, за четыре недели до предполагаемой операции); • необычно сильное кровотечение из влагалища; • пропущена таблетка в первую неделю приема упаковки и имел место половой контакт за семь дней или менее до этого; • отсутствие очередного менструальноподобного кровотечения два раза подряд или подозрение на беременность (не следует начинать прием таблеток из следующей упаковки до консультации с врачом). Следует прекратить прием таблеток и немедленно проконсультироваться с врачом, если имеются возможные признаки тромбоза, инфаркта миокарда или инсульта: необычный кашель; необычно сильная боль за грудиной, отдающая в левую руку; неожиданно возникшая отдышка, необычная, сильная и длительная головная боль или

Старая редакция	Новая редакция
Если у Вас дважды подряд не было очередного кровотечения «отмены» или Вы подозреваете, что беременны (не начинайте прием следующей упаковки (блистера), пока не проконсультируетесь с врачом).	приступ мигрени; частичная или полная потеря зрения или двоение в глазах; нечленораздельная речь; внезапные изменения слуха, обоняния или вкуса; головокружения или обморок; слабость или потеря чувствительности в любой части тела; сильная боль в животе; сильная боль в нижней конечности или внезапно возникший отек любой из нижних конечностей.

Старший менеджер по регистрации Айриян И.К.